

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05076

研究課題名(和文)糖鎖-タンパク質相互作用を「みる」ための光駆動リレー触媒反応

研究課題名(英文)Light-Gated Relay Catalysis to Chemically Identify Glycan-Protein Interactions

研究代表者

浅野 圭佑 (Asano, Keisuke)

北海道大学・触媒科学研究所・准教授

研究者番号：90711771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体適合性が高いオレフィンを活性部位に持つシクロオクテン触媒によるチロシンのハロゲン化反応を開発した。また、反応機構研究に基づき高活性な二官能性シクロオクテン触媒や、これに光分解性保護基を付けることで可視光照射により系内で活性化できるようにした光駆動触媒を開発した。さらに、生理的条件下にてバックグラウンド反応を起こさず、二官能性シクロオクテン触媒の存在下では速やかに活性化できる生体適合型臭素化剤も開発した。この反応剤の励起状態の反応性も研究し、光触媒として色素分子を利用することで可視光により活性化され、チロシン修飾に利用できることを見いだした。これらの反応ツールは生体分子標識法の開発につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、細胞系で生体分子の挙動を解析する技術を開発するために必要な化学反応を実現する触媒や反応剤を開発した。分子レベルで生命現象を理解するための解析技術は病気などの原因を明らかにし、創薬を加速する。また、このような反応制御法は生体分子の機能を操作する技術、すなわち治療技術の創出にも波及することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Cyclooctene catalysts, which have an olefin moiety as a catalytic site, were developed and used for halogenation of tyrosine. In addition, mechanistic studies enabled the development of more active bifunctional cyclooctene catalysts; their protection with photoremovable groups made the catalysts activatable in-situ with visible light. Moreover, biocompatible brominating reagents were developed. They do not occur background reactions but become activated in the presence of the bifunctional cyclooctene catalysts under physiologically favorable conditions. The reactivity of excited states of the reagents was also investigated, and dyes proved useful as a photocatalyst to activate them with visible light for tyrosine modification. These reaction tools facilitate the development of biomolecular labeling methods.

研究分野：有機反応化学

キーワード：シクロオクテン 光駆動触媒 ハロゲン化剤 時空間選択的標識 ハロゲン化反応 糖鎖-タンパク質相互作用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体機能制御の基盤になる膜タンパク質の動態を理解するために、膜タンパク質上の糖鎖と相互作用する生体分子を検出する技術の開発が求められていた。しかし、分子サイズが大きい生化学ツールによる特異的標識反応では、膜タンパク質本来の機能が損なわれ、検出精度が低かった。また、従来の化学的標識法は生体侵襲性が高かった。

### 2. 研究の目的

A02 班において、糖鎖-タンパク質相互作用を「みる」ための反応技術の開発を目指した。膜動態を理解するために、研究対象とする膜タンパク質上の糖鎖と相互作用する生体分子を検出する技術が求められる。光触媒反応は膜タンパク質上の糖鎖と相互作用するタンパク質を高精度に検出できるため、糖タンパク質の膜内高次構造に影響を与えずタンパク質間相互作用 (PPI) を追跡すべく、分子サイズが小さい化学反応ツールを利用した特異的 PPI 標識技術の開発を進めた。特に、生体侵襲性を低減した標識系を構築するために、可視光で駆動する反応系に導いた。本技術を、A02 班内で並行して開発された可視化技術と融合し、A01・A03 班が化学合成・機能操作した糖鎖修飾タンパク質が誘起する PPI・膜動態を追跡するための評価系として確立し、「糖鎖ケミカルロックインが拓く膜動態制御」に貢献することを目的に研究を遂行した。

### 3. 研究の方法

分子サイズが小さく生体適合性が高い化学反応ツールによる光触媒反応と極小タンパク質タグによる選択的ラベル化技術を複合した標識技術の開発を目指した。また、可視光を利用できる反応系を開発することで生体侵襲性を低減することにも注目した。

### 4. 研究成果

#### (1) 二官能性シクロオクテン触媒の開発

独自に開発したシクロオクテン触媒に関するこれまでの実績<sup>1</sup>を基盤に、モデル反応としてハロラクトン化反応を利用して、実験と計算による反応機構解析を実施した。これにより触媒作用の詳細を理解することで、シクロオクテン触媒の活性が置換基により制御可能なことを見だし、既に報告したシクロオクテン触媒と比較してもさらに劇的に高活性になった二官能性シクロオクテン触媒を開発した。また、この二官能性触媒はトランスシクロオクテンよりも合成および取り扱いが容易なシスシクロオクテンにも高い活性を与え、実用的な触媒の創出につながった。さらに、この二官能性シクロオクテン触媒の活性が置換基を保護することで抑制できることを見だし、これを利用して、光分解性保護基を付けることで光照射により系内で活性化できる光駆動触媒を開発した。本触媒は、生体分子標識に必要な反応の時空間制御に利用できる。紫外光で駆動できる触媒の開発から着手し、光分解性保護基を変えることで活性化に必要な波長を調節できる特徴を利用し、最終的には可視光で駆動できる触媒を開発した。

#### (2) 二官能性シクロオクテン触媒による芳香族臭素化反応の開発とチロシン修飾への利用

生体分子標識技術に展開するために、生体適合性が高いオレフィンを活性部位に持つ二官能性シクロオクテン触媒を利用した芳香族臭素化反応を開発した。また、これをチロシン側鎖の臭素化反応に利用した。本反応系はチロシン残基を含むペプチドにも適用できた。

#### (3) 置換シクロオクテン誘導体の効率的ライブラリ合成法の開発

シクロオクテン触媒のさらなる高機能化を狙い、シクロオクテン誘導体のライブラリを拡張できる合成法を開発した。置換シクロオクテンの合成法は古典的手法から全く更新されていなかったが、(1) で述べたように置換基が触媒機能に大きく影響するため、様々な置換基をオレフィン部位に効率よく導入し、既存法では合成できなかったシクロオクテン誘導体を得られる手法として、クロスカップリング反応を利用した合成法を開発した。本手法で合成したシクロオク

テン誘導体を利用して新たな高活性触媒も開発した。

#### (4) 生体適合型臭素化剤の開発

触媒開発だけではなく、生理的条件（水系溶媒、反応温度 37 °C）にて自発的な分解やバックグラウンド反応を起こさないが、二官能性シクロオクテン触媒の存在下では速やかに活性化できる生体適合型臭素化剤も開発した。また、この反応剤の励起状態の反応性についても研究し、光触媒として色素分子を利用することで可視光により活性化され、チロシンの臭素化に利用できることを見いだした。現在は、(1) ~ (3) で開発したシクロオクテン触媒系と (4) で開発した色素触媒系を利用して、これらを複合した生体分子標識法の開発をさらに進めている。

#### 参考文献

- (1) Einaru, S.; Shitamichi, K.; Nagano, T.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13863–13867.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Keisuke Asano* and Seijiro Matsubara	4. 巻 23
2. 論文標題 Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202200200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tcr.202200200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 生長 幸之助・浅野 圭佑・上田 善弘	4. 巻 282
2. 論文標題 有機触媒探索からの計画的セレンディピティ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 826-828
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryuichi Murata, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 97
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Cycloetherification via Intramolecular Oxy-Michael Addition of Enols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2021.132381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagui Nagano, Akira Matsumoto, Ryotaro Yoshizaki, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara*	4. 巻 5
2. 論文標題 Non-Enzymatic Catalytic Asymmetric Cyanation of Acylsilanes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42004-022-00662-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ryuichi Murata, Kenta Shitamichi, Masatsugu Hiramatsu, Seijiro Matsubara, Daisuke Uraguchi,* and Keisuke Asano*	4. 巻 30
2. 論文標題 trans Cyclooctenes as Scavengers of Bromine Involved in Catalytic Bromination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202303399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202303399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryuichi Murata, Rakuto Yoshida, Daisuke Uraguchi,* and Keisuke Asano*	4. 巻 35
2. 論文標題 Synthesis of Substituted Cyclooctenes through Cross-Coupling Reactions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2330-0819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒に特有の速度論を活かした精密有機合成反応
3. 学会等名 第440回触媒科学研究所コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Riku Sakaguchi, Takuto Shimazu, Tagui Nagano, Seijiro Matsubara, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 Bromination of Phenol Derivatives Using Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 Post Symposium of TOCAT9, 60th Aurora seminar, The 9th International Symposium of Institute for Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rakuto Yoshida, Tagui Nagao, Ryuichi Murata, Seijiro Matsubara, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 Development of Biocompatible Brominating Reagents
3. 学会等名 Post Symposium of TOCAT9, 60th Aurora seminar, The 9th International Symposium of Institute for Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 有機触媒の速度論を活かした反応制御
3. 学会等名 第5回有機化学学生ウェビナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野 倫・坂口 莉久・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 二官能性シクロオクテン触媒によるハロゲン化反応
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 生体適合反応を指向したハロゲン化剤の開発
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 生体適合触媒反応を指向した臭素化剤の開発
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 竜一・下道 謙太・平松 将嗣・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 トランスシクロオクテン-プロモニウム錯体の単離と有機合成への利用
3. 学会等名 第34回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 オレフィンを利用した二官能性有機触媒
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口 莉久・島津 拓斗・吉田 楽人・長野 倫・松原 誠二郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 シクロオクテン触媒による芳香族臭素化を利用したチロシン修飾
3. 学会等名 学際統合物質科学研究機構(IRCCS) 成果報告会・産学ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 光駆動臭素化剤によるチロシン修飾
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 Development of Visible Light-Gated Bifunctional Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 多点活性化有機触媒による選択的反応
3. 学会等名 第1回若手重水素研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Carbon-Carbon Double Bonds as Catalytic Sites for Selective Organocatalysts
3. 学会等名 第12回大津会議 Otsu Conference 2021 有機合成の夢を語る
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 二官能性トランスシクロオクテン触媒によるハロラクトン化反応
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Asano
2. 発表標題 Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Akira Matsumoto, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Desymmetrization of gem-Diols via Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification Using Bifunctional Organocatalysts
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Shunsuke Einaru, Kenta Shitamichi, Keisuke Asano, and Seiji Matsubara
2. 発表標題 Design of Chiral trans-Cyclooctene Ligands in Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 炭素-炭素二重結合の有機触媒機能開拓
3. 学会等名 第24回ケムステVシンポ「次世代有機触媒」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島津 拓斗・長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 光駆動二官能性シクロオクテン触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂口 莉久・島津 拓斗・長野 倫・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 シクロオクテン触媒による芳香族臭素化反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・長野 倫・村田 竜一・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 生体適合触媒反応を指向した臭素化剤の開発
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Deceleration of Halogenation with trans-Cyclooctene Derivatives
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tagui Nagano, Keisuke Asano, and Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Development of Bifunctional Cyclooctene Catalysts
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳山 大弥・浅野 圭佑・松原 誠二郎
2. 発表標題 フッ化物イオンの系内生成を利用した触媒的トリハロメチル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 生体適合化学を指向した臭素化剤BODNの開発
3. 学会等名 第35回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rakuto Yoshida, Keisuke Asano, and Daisuke Uruguchi
2. 発表標題 Brominating Reagents for Photocatalytic Tyrosine Modification
3. 学会等名 ICAT International Symposium on Catalysis 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Riku Sakaguchi, Takuto Shimazu, Rakuto Yoshida, Tagui Nagano, Seiji Matsubara, Keisuke Asano, and Daisuke Uruguchi
2. 発表標題 Aromatic Bromination with Cyclooctene Catalysts for Tyrosine Modification
3. 学会等名 ICAT International Symposium on Catalysis 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Kenta Shitamichi, Masatsugu Hiramatsu, Seiji Matsubara, Daisuke Uruguchi, and Keisuke Asano
2. 発表標題 trans-Cyclooctenes as Inhibitors and Probes of Bromine-Involved Reaction Pathways in Bromocyclization
3. 学会等名 ICAT International Symposium on Catalysis 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 臭素化によるチロシン標識を指向した光触媒反応系の開発
3. 学会等名 61回オーロラセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 臭素化による生体分子標識技術の実現を指向した反応ツールの開発
3. 学会等名 第9回北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 竜一・下道 謙太・平松 将嗣・松原 誠二郎・浦口 大輔・浅野 圭佑
2. 発表標題 触媒反応のバックグラウンド経路を抑制する添加剤の開発
3. 学会等名 第9回北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 楽人・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 触媒的チロシン修飾のための臭素化剤BODNの開発
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rakuto Yoshida, Keisuke Asano, and Daisuke Uraguchi
2. 発表標題 BODNs as Biocompatible Brominating Reagents
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅野 圭佑
2. 発表標題 選択的触媒反応空間を拡張する反応ツールの創製
3. 学会等名 学際統合物質科学研究機構 (IRCCS) 成果報告会・産学ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田 楽人・堀 雄一郎・浅野 圭佑・浦口 大輔
2. 発表標題 光化学的チロシン修飾のための臭素化剤BODNの開発
3. 学会等名 学際統合物質科学研究機構 (IRCCS) 成果報告会・産学ワークショップ
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ryuichi Murata, Kenta Shitamichi, Masatsugu Hiramatsu, Seiji Matsubara, Daisuke Uraguchi, and Keisuke Asano
2. 発表標題 trans-Cyclooctenes as Scavengers of Bromine Involved in Catalytic Bromination
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学 触媒科学研究所 分子触媒研究部門 浦口研究室  
<https://www.cat.hokudai.ac.jp/uraguchi/>  
 研究業績  
<https://www.cat.hokudai.ac.jp/uraguchi/publication/>  
 Keisuke Asano Personal Homepage  
<https://k-asano.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------